



Pascal Richette *

Les traitements médicamenteux anti-arthrosiques ont actuellement pour objectifs de soulager la douleur et d'améliorer la fonction articulaire. Certains médicaments ont aussi été évalués pour apprécier un éventuel effet structuro-modulateur, défini comme étant la capacité d'un traitement à freiner la dégradation structurale observée au cours de l'évolution d'une arthrose.

Ce qui est nouveau

Les traitements antalgiques et les AINS doivent être utilisés en cures courtes, de façon à minimiser leurs effets secondaires.

Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente ont une efficacité modeste, dont on espère qu'elle permette une diminution des prises d'AINS.

La pertinence clinique à l'échelon individuel de la structuro-modulation n'est pas connue.

Antalgiques et AINS

Selon les recommandations internationales récentes, les traitements médicamenteux symptomatiques de première intention dans la gonarthrose, la coxarthrose et l'arthrose digitale sont le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).^{1,2} Il semble logique de les considérer aussi pour la prise en charge thérapeutique des autres articulations arthrosiques.

Le paracétamol est l'antalgique de référence car sa tolérance est réputée excellente. Il faut l'utiliser à dose suffisante (3 à 4 g/j) avant de conclure à son inefficacité. Cette relative innocuité est cependant remise en question depuis peu, et certaines études ont rapporté une possible toxicité digestive,^{3,4} mais aussi cardiovasculaire du paracétamol.⁵ C'est la raison pour laquelle il faut privilégier sa prescription par cures plutôt qu'au long cours. De plus, son efficacité, selon les dernières études, est modeste.^{2,3}

Les AINS classiques et les coxibs sont des antalgiques efficaces dans la pathologie arthrosique. Cependant, la gravité potentielle de leurs effets secondaires cardiovasculaires⁶ et digestifs⁷ lors d'administrations prolongées implique une prescription prudente et doit privilégier leur utilisation en cures courtes. Leur prescription n'est donc à envisager qu'en seconde intention, le plus souvent en association avec le paracétamol, après évaluation précise du risque cardiovasculaire et digestif. Leur utilisation en première intention n'est à envisager que lors des poussées congestives d'arthrose du genou ou dans les rares situations où la douleur arthrosique prend un rythme « inflammatoire » : il faut alors privilégier un AINS de demi-vie longue, à prendre le soir au coucher, de façon à couvrir la période nocturne et le réveil.

L'association du paracétamol à un AINS faiblement dosé, tel que l'ibuprofène, ne semble pas apporter de bénéfices importants mais cumule en revanche la toxicité digestive des deux médicaments pris séparément.³

* Fédération de rhumatologie, hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10.
pascal.richette@lrb.aphp.fr

Le recours aux antalgiques opiacés faibles du palier 2 (codéine, tramadol, $\pm$ paracétamol) peut être envisagé lorsque le paracétamol utilisé à dose suffisante est inefficace. Leur utilisation se heurte cependant à la fréquence de leurs effets indésirables chez les sujets âgés et à une augmentation significative du risque de chute et donc de fractures vertébrales et périphériques.⁸

Les antalgiques de palier 3 (morphiniques forts) n'ont théoriquement pas leur place dans le traitement de l'arthrose compte tenu de l'importance de leurs effets indésirables lors de prises au long cours. Ils peuvent être prescrits en utilisant les doses minimales efficaces et en veillant à prévenir leurs effets secondaires chez des patients pour lesquels existe une contre-indication formelle opératoire et chez qui l'antalgie n'est pas assurée par les traitements précédents. Ils exposent à des effets secondaires classiques et augmentent le risque de chute chez les personnes âgées.

Anti-arthrosiques symptomatiques à action lente

D'autres médicaments oraux peuvent être utilisés dans la pathologie arthrosique : ce sont les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente pour lesquels une efficacité symptomatique rémanente, modeste, après un délai d'action de plusieurs semaines, a le plus souvent été démontrée.

Dans la catégorie des anti-arthrosiques symptomatiques à action lente sont classés⁹ les insaponifiables de soja et d'avocat, la diacéréine, la chondroïtine sulfate, et la glucosamine sulfate ou hydrochloride.

Efficacité symptomatique

Insaponifiables de soja et d'avocat

Ils sont composés d'extraits d'insaponifiables de soja et d'avocat dans les proportions respectives de 2/3 et 1/3. Une revue des publications a précisé leur efficacité dans la coxarthrose ou la gonarthrose.¹⁰ Outre un effet antalgique, modeste, les insaponifiables permettraient une réduction de la prise d'AINS. Par ailleurs, leur efficacité semble se maintenir quelques mois après l'arrêt du traitement.¹¹

Chondroïtine sulfate et glucosamine sulfate

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité de la chondroïtine dans la gonarthrose. Ces travaux ont le plus souvent conclu à une supériorité d'efficacité modeste sur la douleur et la fonction par comparaison à un traitement placebo.¹²⁻¹⁴

La chondroïtine sulfate a aussi été évaluée dans l'arthrose digitale. Une étude¹⁵ a comparé sur 2 ans l'efficacité symptomatique de la chondroïtine sulfate plus naproxène *versus* naproxène seul

dans l'arthrose érosive des doigts. Le résultat est favorable à la chondroïtine mais le faible nombre de patients et la méthodologie imparfaite limitent les conclusions de ce travail.

La seule étude de méthodologie rigoureuse conduite dans l'arthrose digitale avec un anti-arthrosique symptomatique à action lente est l'étude FACTS (*Finger osteoArthritis Chondroitin Treatment Study*). Dans cet essai monocentrique conduit en double aveugle, 162 patients ayant une arthrose digitale ont été randomisés en deux bras parallèles, qui ont reçu respectivement 800 mg/jour de chondroïtine sulfate (n = 80 patients) ou un placebo (n = 82 patients). À 6 mois, la douleur était significativement plus atténuée dans le groupe de patients ayant reçu la chondroïtine sulfate (visual analogic scale [VAS] : - 8,7 mm, p = 0,02), et la tolérance était identique dans les deux groupes.¹⁶

Les données publiées concernant l'efficacité de la glucosamine sulfate sont plus sujettes à controverse. En effet, si les résultats de deux méta-analyses^{12, 13} suggèrent un effet symptomatique de la glucosamine supérieur au placebo, deux études académiques contrôlées^{17, 18} contre placebo dans la gonarthrose sont négatives.

La seule étude ayant comparé en bras parallèles l'efficacité de la chondroïtine sulfate à la glucosamine est l'étude GAIT qui a randomisé 1 583 gonarthrosiques en 5 groupes : placebo, chondroïtine sulfate, glucosamine hydrochloride, association des deux anti-arthrosiques symptomatiques à action lente, et enfin célécoxib. Le critère principal était l'amélioration du score douleur de 20 % à 6 mois. L'analyse d'ensemble ne met en évidence qu'une seule supériorité significative par rapport au placebo : celle du célécoxib. Seul le sous-groupe de patients le plus symptomatique à l'inclusion était significativement amélioré par l'association des deux anti-arthrosiques symptomatiques à action lente par comparaison au placebo. Il faut noter la forte proportion des répondeurs au placebo (60 %), qui peut en partie s'expliquer par le seuil trop modeste du critère principal.¹⁹

Diacéréine

L'efficacité de ce dérivé d'anthraquinone dans la gonarthrose a été comparée à un placebo dans deux études randomisées. La première étude est positive²⁰ tandis que la seconde²¹ ne met pas en évidence de supériorité d'effet de la diacéréine (100 mg/j) sur la douleur et la fonction par comparaison à un placebo après 1 an de traitement.

De façon identique, deux études d'efficacité ont été publiées dans la coxarthrose. La première montre une efficacité supérieure de la diacéréine à 8 semaines par comparaison au placebo.²² En revanche, la seconde étude, d'une durée de 3 ans, est négative, mais il faut noter que l'évaluation de la douleur

Greffe cellulaire et réparation du cartilage

Muriel Piperno *

L'exercice physique ayant pris dans notre société une part importante, on constate une incidence croissante des lésions traumatiques méniscales, ligamentaires et cartilagineuses au niveau du genou. Les pertes de substance chondrale profonde (fig. 1) ne se réparent pas spontanément ou sont, en cas d'atteinte associée de l'os sous-chondral, remplacées par du tissu fibrocartilagineux non fonctionnel à partir des cellules souches médullaires. Cela pose un problème considérable chez le sujet jeune, car ces lésions non seulement entraînent des douleurs et une invalidité mais sont génératrices d'arthrose¹ précoce et parfois sévère pour laquelle le traitement usuel est le remplacement prothétique.

Greffe de chondrocytes

La greffe de chondrocytes est une méthode de stimulation de la réparation du cartilage visant à restaurer la surface articulaire lésée avec un tissu de structure aussi proche que possible que celle du cartilage articulaire hyalin. En effet, le chondrocyte, seule cellule du cartilage, est capable de synthétiser tous les éléments de la matrice qui l'entoure. La technique consiste à faire proliférer *in vitro* les chondrocytes du patient obtenus à partir d'une biopsie de cartilage prélevée sur une zone non portante de l'articulation lésée, et à les réimplanter au sein de la lésion dans une chambre d'injection étanche confectionnée à l'aide d'un lambeau périosté (greffe de première génération) ou d'une membrane de collagène cousue sur les berges de la lésion (greffe de deuxième génération). Ce procédé a été décrit pour la première fois en 1994 (fig. 2). Depuis, plus de 15 000 patients ont

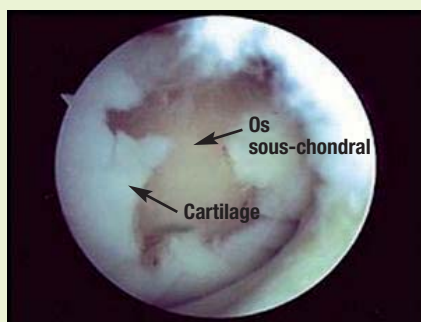


FIGURE 1 Vue arthroscopique d'une lésion chondrale profonde.

été traités à travers le monde, avec de bons résultats sur le plan algique et fonctionnel, même si l'interprétation est parfois délicate du fait de l'association dans le même temps opératoire de plusieurs gestes chirurgicaux (ligamentoplastie, ménisectomie...).² Selon le rapport de la Haute Autorité de santé édité en 2005, les candidats à la greffe de chondrocytes sont les patients de 15 à 50 ans, ayant une (ou des) lésion(s) chondrale(s) profonde(s), unipolaire(s), symptomatique(s) du condyle fémoral, supérieure(s) à 1 cm². L'arthrose, les pathologies inflammatoires ou synoviales et la ménisectomie totale sont des contre-indications ; les lésions associées (méniscale, ligamentaire, défaut d'axe) doivent être corrigées avant ou pendant la greffe.

Un produit, le ChondroCelect, réservé à l'usage hospitalier, a l'autorisation de mise sur le marché en Europe. Cependant, la Commission de transparence a émis un avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique provisoirement mal établi. En effet, aucune étude n'a permis de démontrer la supériorité de la greffe de chondrocytes sur la technique peu coûteuse et peu invasive des microfractures (technique la plus utilisée dans le traitement des lésions chondrales qui consiste à effectuer, sous

arthroscopie, des microforages de l'os sous-chondral pour recruter les cellules de la moelle osseuse).³ La greffe de chondrocytes nécessite deux interventions chirurgicales (arthroscopie pour la biopsie de cartilage, et arthrotomie pour l'implantation des cellules), une levée d'appui de 6 semaines, et contre-indique toute activité avec impact pendant 6 mois. Par ailleurs, outre la complexité du geste chirurgical, cette technique se heurte à une difficulté majeure : la culture de chondrocytes en monocouche entraîne une perte du phénotype chondrocytaire.

Cependant, si l'on place ces chondrocytes différenciés dans un environnement tridimensionnel approprié *in vivo* ou *in vitro*, ils réexpriment le collagène de type 2 et les protéoglycanes, spécifiques du cartilage articulaire. C'est pourquoi de nombreuses équipes se sont tournées vers l'ingénierie tissulaire, utilisant des biomatériaux comme matrices tridimensionnelles de support des cellules à planter (greffes de troisième génération).

Différents biomatériaux ont fait l'objet d'études chez l'homme : Hyaff 11, dérivé estérifié d'acide hyaluronique ; Chondrogide, biomatériau de collagène 1 et 3 (technique MACI) ; Cartipatch, implant composé d'un mélange agarose-alginate ; et BioSeed-C, polymère biorésorbable. Là encore, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à la supériorité d'une technique sur l'autre. Cependant, et bien qu'elle soit non contrôlée, l'étude concernant BioSeed-C mérite d'être citée : son intérêt réside dans l'inclusion de patients arthrosiques (score de Kellgren-Lawrence à 2 chez 10 patients et 3 chez 9 patients). À 4 ans, 80 % des 19 patients arthrosiques avaient une amélioration significative des scores cliniques et d'imagerie par résonance magnétique. Deux patients ont eu une prothèse totale de genou.⁴

* Centre hospitalier Lyon-Sud, service de rhumatologie (Pr Jacques Tebib), 69495 Pierre-Bénite (Lyon).
muriel.piperno@chu-lyon.fr

n'était pas le critère principal de cette étude de structuro-modulation.²³ Une méta-analyse est cependant favorable.

En résumé, tous ces médicaments ont montré au moins une fois, dans des études contrôlées avec randomisation, une efficacité symptomatique dans la gonarthrose ou la coxarthrose, le plus souvent modérée, mais supérieure à un traitement placebo.

Il faut rappeler l'importance de l'effet taille du placebo dans l'arthrose (ET : 0,50) qui minimise l'effet thérapeutique propre de cette classe de médicaments ou d'autres analgésiques. L'effet antalgique habituellement décrit ne survient en général qu'après un délai de latence de 4 à 8 semaines et est rémanent pendant les 4 à 6 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

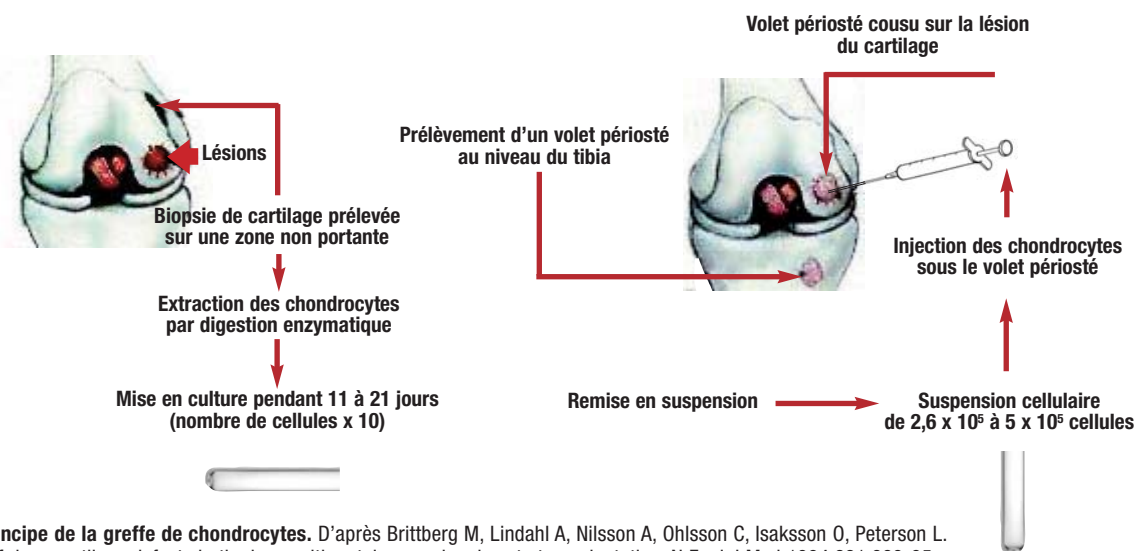


FIGURE 2 Principe de la greffe de chondrocytes. D'après Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994;331:889-95.

D'autres pistes

Le chondrocyte n'est pas le seul candidat pour la thérapie cellulaire du cartilage. En effet, les cellules souches mésenchymateuses, du fait de leur caractère pluripotent et de leur capacité à moduler le système immunitaire, offrent une voie de recherche particulièrement intéressante.⁵ Chez l'homme, des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse placées dans un gel de collagène ont été greffées sur des genoux arthrosiques sans que l'on puisse démontrer une amélioration significative par rapport à l'ostéotomie. Des approches complémentaires de la culture tridimensionnelle sont à l'étude pour améliorer les qualités du tissu néoformé. Les cultures dynamiques utilisant des bioréacteurs, en augmentant le débit de perfusion d'éléments nutritifs ainsi que l'élimination des déchets, et en appliquant des contraintes physiques proches du milieu naturel, permettent de maintenir un environnement optimal pour les cellules.⁶ Une autre voie est l'ajout de facteurs de croissance au milieu de culture (FGF-2, IGF-1, TGF- β , BMP-2), afin de moduler la division et la différenciation

cellulaire ainsi que la synthèse de matrice. Peut-on envisager de traiter les lésions d'arthrose débutante avec les greffes de chondrocytes de troisième génération ? Le prérequis est l'utilisation d'un biomatériau implantable sous arthroscopie et adhérent, permettant de traiter à la fois les lésions condyliennes et celles du plateau tibial accessibles uniquement par arthroscopie. La seconde condition est la connaissance, d'une part de l'anatomie des lésions d'arthrose débutante (sont-elles accessibles à la greffe ?), d'autre part des mécanismes biologiques exacts conduisant à l'arthrose. En effet, le traitement d'une lésion chondrale arthrosique par une greffe de chondrocytes ne résout pas le problème du cartilage avoisinant apparemment sain susceptible de se dégrader secondairement, ni celui de l'os sous-chondral. Une des solutions pourrait être l'utilisation de cellules génétiquement modifiées et capables de sécréter *in situ* un facteur contrôlant le métabolisme des chondrocytes (IL-1Ra, TGF- β ou BMP-2 p. ex.). Cependant, même si la greffe de chondrocytes ne guérit pas l'arthrose, il ne semble pas illusoire

d'obtenir avec cette technique un gain de temps sur la mise en place d'une prothèse totale, ce qui n'est pas négligeable. Des études contrôlées et de longue durée sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. •

RÉFÉRENCES

1. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage. Part II: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. J Bone Joint Surg Am 1997;79:612.
2. Browne JE, Anderson AF, Arciero R, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. Clin Orthop Relat Res 2005;436:237-45.
3. Vasiladis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee (Review). Cochrane Database Syst Rev 2010;10:CD003323.
4. Kreuz PC, Müller S, Ossendorf C, et al. Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results. Arthritis Res Ther 2009;11:R33.
5. Roberts S, Genever P, McCaskie A, De Bari C. Prospects of stem cell therapy in osteoarthritis. Regen Med 2011;6:351-66.
6. Wendt D, Jakob M, Martin I. Bioreactor-based engineering of osteochondral graft: from model systems to tissue manufacturing. J Biosci Bioeng 2005;100:489-94.

M. Piperno déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Roche, BMS, Wyeth, Pfizer, et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Roche, BMS, Wyeth, Pfizer et Abbott.

La tolérance de ces traitements est dans l'ensemble remarquable, en dehors de diarrhées pour la diacéérine (25 à 50 % des patients). Enfin, rappelons que les essais thérapeutiques précités avec les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente concernaient l'atteinte des membres inférieurs (genoux et hanches). La transposition des résultats de ces essais aux autres

localisations arthrosiques, par exemple digitale, reste incertaine sauf pour la chondroïtine qui a démontré son efficacité dans l'arthrose digitale.

En pratique, les modalités optimales de prescription de ces anti-arthrosiques sont mal définies. Compte tenu de leur délai d'action, il n'est pas concevable de les prescrire dans le but



d'obtenir une antalgie rapide. Il faut donc les destiner de préférence aux patients sous antalgiques avec ou sans AINS et nécessitant une thérapeutique symptomatique prolongée ou itérative.

En l'absence d'étude comparative entre les différents anti-arthrosiques, il est préférable de guider le choix en fonction de leur tolérance et des preuves fournies de leur efficacité pour une localisation arthrosique définie. Dans ce cas, la prescription initiale doit être faite sur une durée suffisamment longue, c'est-à-dire au moins 3 mois, pour apprécier l'efficacité. Cette dernière est jugée sur la diminution de la douleur, l'amélioration du handicap fonctionnel et éventuellement sur la réduction de la prise d'antalgiques et ou d'AINS, ce qui nécessite d'ailleurs un recueil minutieux de ces données à chaque consultation.

La durée de prescription d'un anti-arthrosique n'est pas codifiée. Certains préconisent d'espacer les prises de manière à réaliser des cures séquentielles : aucune étude cependant n'a validé cette pratique. Dans le cas où la prise prolongée d'un anti-arthrosique a été tenue en échec, il semble pragmatique d'opter pour une rotation des anti-arthrosiques symptomatiques à action lente.

Enfin, il est important de noter qu'aucun travail ne vient justifier l'association de différents anti-arthrosiques symptomatiques à action lente entre eux.

Traitements structuro-modulateurs

La structuro-modulation est définie comme étant la capacité d'un traitement, chez l'homme, à retarder, stabiliser, prévenir voire réparer des lésions arthrosiques. La grande majorité des essais cliniques de structuro-modulation a été menée avec les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente dans la gonarthrose et la coxarthrose.^{9, 24}

La mesure de la vitesse du pincement de l'interligne articulaire sur des radiographies standard successives en charge reste la méthode de référence pour le suivi structural de la gonarthrose et de la coxarthrose. La lente évolutivité de l'arthrose (pincement annuel de 0,2 à 0,4 mm pour la coxarthrose, et de 0,06 à 0,14 mm pour la gonarthrose), la nécessité de reproductibilité et de sensibilité au changement de la mesure de l'interligne posent un double problème : celui de la technique de réalisation du cliché radiographique d'une part, celui de la mesure de l'interligne articulaire d'autre part.

Insaponifiables de soja et d'avocat

Une étude contrôlée, en double aveugle, prospective a mesuré par chondrométrie manuelle la diminution de hauteur de l'interligne articulaire après 2 années d'évolution chez 163 patients ayant une coxarthrose symptomatique.²⁵ L'étude sur l'effectif global n'a pas mis en évidence de diminution significative du pincement de l'interligne dans le groupe traité. En revanche, une différence significative apparaît lors de l'analyse du sous-groupe de patients ayant un interligne à l'inclusion inférieur à 2,45 mm : le pincement est 2 fois plus faible chez les patients ayant pris les insaponifiables ($-0,43 \pm 0,51$ mm) par comparaison au groupe placebo ($-0,86 \pm 0,62$ mm ; $p = 0,01$).

Très récemment, les résultats non encore publiés d'une nouvelle étude de structuro-modulation conduite avec la Piasclédine nous sont parvenus. Il s'agit de l'étude ERADIAS, qui est un essai prospectif randomisé, contrôlé *versus* placebo, *double insu*, d'une durée de 3 ans : 399 patients ayant une coxarthrose ont été randomisés de façon à recevoir 300 mg de Piasclédine ou un placebo. Les patients étaient âgés en moyenne de 62 ans, et 54 % étaient des femmes. Le nombre de patients dont la coxarthrose a progressé sur le plan structural était de 20 % inférieur dans le groupe Piasclédine ($p = 0,039$) à celui du groupe placebo. Par ailleurs, la tolérance aux insaponifiables était excellente. Cet essai suggère un effet structuro modulateur des insaponifiables dans la coxarthrose évolutive.

Diacéréine

L'étude ECHODIA a comparé la diacéréine (Art 50) au placebo chez 507 patients ayant une coxarthrose dans un essai randomisé en double aveugle, sur une durée de 3 ans.²³ L'évaluation a porté sur la mesure digitalisée de l'interligne articulaire. L'analyse en intention de traitement (ITT) sur la population globale n'a pas montré de différence significative d'évolution du pincement annuel de l'interligne dans le groupe traité par comparaison au groupe placebo. En revanche, l'analyse des compléteurs a mis en évidence une différence significative intergroupe en faveur de la diacéréine ($-0,23 \pm 0,23$ mm dans le groupe placebo, $-0,18 \pm 0,25$ mm dans le groupe Art 50, $p = 0,042$). De plus, le pourcentage de patients ayant eu durant l'étude une diminution certaine de la hauteur de l'interligne (plus de 0,5 mm, c'est-à-dire supérieure à l'erreur de mesure comptée pour deux écarts-types de la reproductibilité intra-observateur) est plus faible dans le groupe diacéréine que dans le groupe placebo (50,7 % vs 60,4 %, $p = 0,036$).

Cet effet structural de la diacéréine n'a pas été confirmé dans la gonarthrose dans un essai plus récent ayant comparé Art 50 à un placebo. À 1 an, aucune différence significative intergroupe n'a été mise en évidence.²¹

Glucosamine sulfate

Elle a fait l'objet d'au moins deux études de structuro-modulation dans la gonarthrose. La première, randomisée et contrôlée contre placebo,²⁴ a inclus 106 patients dans chaque groupe. La glucosamine a été administrée à la dose de 1,5 g/j. L'évaluation du pincement de l'interligne à 3 ans a été faite à la fois par analyse digitalisée (hauteur moyenne de l'interligne) et manuellement (hauteur de l'interligne au point le plus pincé) sur des clichés en extension des deux genoux. La perte de hauteur moyenne de l'interligne est de 0,31 mm (intervalle de confiance [IC] à 95 % = $-0,48$; $-0,13$) à 3 ans dans le groupe placebo et 0,06 mm (IC à 95 % = $-0,22$; $+0,09$) dans le groupe glucosamine ($p = 0,043$ en ITT).²⁶

La deuxième étude²⁷ a inclus 202 patients randomisés en un groupe placebo et un groupe traité par glucosamine sulfate 1,5 g/j pendant 3 ans. La chondrométrie a été faite manuellement au site le plus pincé sur un cliché conventionnel en extension complète.

POUR LA PRATIQUE

- ▶▶ Le paracétamol doit être l'antalgique de choix pour le traitement de l'arthrose.
- ▶▶ S'il ne suffit pas à soulager la douleur arthrosique, les AINS peuvent être prescrits, de façon précautionneuse, c'est à dire à la dose la plus faible possible et sur une courte période. Les antalgiques opiacés sont réservés aux cas où les traitements précédents sont inefficaces ou contre-indiqués.
- ▶▶ Les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente sont des traitements ayant une efficacité symptomatique, modeste, et qui pourrait réduire la consommation d'AINS.

Après 3 ans d'évolution, le groupe traité a un interligne plus épais qu'à l'inclusion : $+ 0,04$ mm (IC à 95 % = $- 0,06$; $+ 0,14$), alors que le groupe placebo a une diminution de l'interligne articulaire de $0,19$ mm (IC à 95 % = $- 0,29$; $- 0,09$) ($p = 0,001$ en ITT). Le nombre de sorties d'étude dans chaque groupe est important, proche de 40 %.²⁷

Les résultats de ces deux études concluant à un effet structuro-modulateur de la glucosamine sulfate sont cependant difficilement interprétables compte tenu des biais possibles liés à la technique radiographique utilisée.²⁸

Chondroïtine sulfate

Une première étude a comparé en ITT sur 2 ans les effets de Chondrosulf à ceux d'un placebo chez 300 patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne. En fin d'étude, la perte d'interligne était de $0,14 \pm 0,61$ mm dans le groupe placebo alors que la hauteur de l'interligne ne se modifiait pas dans le groupe des patients ayant pris la chondroïtine ($0,00 \pm 0,53$ mm, $p < 0,05$).²⁹ Ces résultats sont très proches de ceux obtenus plus récemment dans l'étude Stopp,³⁰ qui est l'essai le plus important conduit avec cette molécule, dans lequel 622 patients ont été randomisés de façon à recevoir 800 mg de chondroïtine ($n = 309$ patients) ou un placebo ($n = 313$ patients) pendant 2 ans. En fin d'étude, la diminution de la hauteur de l'interligne articulaire était de $0,07 \pm 0,03$ mm dans le groupe chondroïtine *versus* $0,31 \pm 0,04$ mm dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). De plus, le pourcentage de patients « progressifs », c'est-à-dire ceux ayant perdu au moins $0,25$ mm d'interligne articulaire était de respectivement de 28 % *versus* 41 % dans les groupes chondroïtine et placebo ($p < 0,0005$). De plus, il existe un effet symptomatique de la chondroïtine sulfate supérieur au placebo au cours de la première année.²⁹

Doxycycline

L'utilisation de cyclines dans le traitement de l'arthrose repose sur leur capacité *in vitro* à fortement inhiber l'expression et l'activité des métalloprotéases matricielles. Une étude contrôlée *versus* placebo a rapporté les effets symptomatiques et structuraux de la doxycycline (100 mg 2 fois par jour) dans la gonarthrose. À 30 mois, il semble exister un effet structural puisque la perte d'in-

terligne au genou cible est de $0,30 \pm 0,60$ mm dans le groupe *verum* et de $0,46 \pm 0,70$ mm ($p < 0,037$) dans le groupe placebo. Étonnamment, aucune différence structurale significative n'est rapportée au genou controlatéral, ce qui pose la question de l'interprétation des résultats de cette étude, et ce d'autant qu'aucun effet antalgique de la cycline n'a clairement été mis en évidence dans cette étude,³¹ ni dans un essai randomisé, contrôlé et de bonne méthodologie, récemment publié.³²

Limites des études de structuro-modulation

Aux difficultés métrologiques rencontrées dans les études de structuro-modulation s'ajoute le problème de la pertinence clinique des résultats positifs : en effet, le bénéfice clinique d'un gain de $0,10$ mm sur la radiographie n'est pas connu. De plus, il n'est pas clairement mis en évidence de corrélation entre l'effet structural et symptomatique des médicaments évalués. Cette dissociation entre l'effet sur la structure et l'effet sur les symptômes pourrait en partie s'expliquer par des différences de méthodologie selon le type d'étude (structurale ou symptomatique) retenue. Elle pourrait suggérer aussi que les effets structuraux observés sont trop modestes pour avoir un retentissement clinique ou que l'évolution anatomique est dissociée de l'évolution clinique.

Conclusion

Les recommandations récentes sur la prise en charge thérapeutique de la gonarthrose et de la coxarthrose^{2, 27, 33} insistent sur la notion de traitement personnalisé et sur l'association entre des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses. Les traitements oraux dans l'arthrose ont pour objectif de contrôler les symptômes de la maladie. La diversité des thérapeutiques médicamenteuses proposées dans l'arthrose est importante, mais leur efficacité réelle n'a pas toujours été validée par des études de méthodologie rigoureuse. •

SUMMARY Management of osteoarthritis: oral therapies

According to the European League of Associations of Rheumatology (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR), acetaminophen should be used as a first-line therapy in patients with osteoarthritis, because of its safety and effectiveness. NSAID should be considered in patients unresponsive to acetaminophen, and should be prescribed at the lowest effective dose and for the shortest duration. The use of stronger analgesics, such as weak opioids and narcotic analgesics, is only indicated when other drugs, such as NSAID, have been ineffective or are contraindicated. Symptomatic slow acting drugs (avocado soybean unsaponifiable, chondroitin sulphate, diacerein, glucosamine sulphate) have mild symptomatic effects and may reduce the consumption of NSAID.

RÉSUMÉ Traitement par voie orale de l'arthrose

Selon les recommandations internationales de l'European League of Associations of Rheumatology (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR), le paracétamol doit être l'antalgique de choix pour le traitement de l'arthrose, compte tenu de sa bonne tolérance au long cours. S'il ne suffit pas à soulager la douleur arthrosique, les AINS peuvent être prescrits, de façon précautionneuse, c'est à dire à la posologie la plus faible possible et sur une courte période. L'utilisation d'antalgiques opiacés doit être réservée au cas où les traitements précédents sont inefficaces ou contre indiqués. Les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente (insaponifiables de soja et d'avocat, la chondroïtine sulfate, la diacéréine, la glucosamine sulfate) sont des traitements ayant une efficacité symptomatique, modeste, et qui pourrait réduire la consommation d'AINS.

RÉFÉRENCES

1. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377-88.
2. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
3. Doherty M, Hawkey C, Goulter M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534-41.
4. Bannwarth B. Gastrointestinal safety of paracetamol: is there any cause for concern? *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:269-72.
5. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:1789-96.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
7. Lanus A. A review of the gastrointestinal safety data--a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:ii3-10.
8. Miller M, Sturmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:430-8.
9. Richette P, Bardin T. Structure-modifying agents for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine* 2004;71:18-23.
10. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:399-408.
11. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
12. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
13. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
14. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
15. Rovetta G, Monteforte P, Molletta G, Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:11-6.
16. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63:3383-91.
17. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000;172:91-4.
18. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med* 2004;117:643-9.
19. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
20. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:2339-48.
21. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1611-7.
22. Nguyen M, Dougados M, Berdahl L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.
23. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.
24. Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis--the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:13-22.
25. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50-8.
26. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
27. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
28. Bradley JD, Heilman DK, Katz BP, Gsell P, Wallick JE, Brandt KD. Tidal irrigation as treatment for knee osteoarthritis: a sham-controlled, randomized, double-blinded evaluation. *Arthritis Rheum* 2002;46:100-8.
29. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
30. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
31. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015-25.
32. Snijders GF, van den Ende CH, van Riel PL, van den Hoogen FH, den Broeder AA. The effects of doxycycline on reducing symptoms in knee osteoarthritis: results from a triple-blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1191-6.
33. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.

P. Richette déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires suivants : Expanscience, Negma, Génévrier, Pfizer, Novartis, Sanofis, Abbot, Ipsen, Ménarini, Fidia, MSD.